

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

375

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

MAKS KARSZ

Né à Brest s/Bug, le 10 octobre 1905

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

DE LA

GROSSESSE

Président : M. BRINDEAU, Professeur

PARIS

—
IMPRIMERIE CALOUST

75, Passage du Caire

—
1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

MAKS KARSZ

Né à Brest s/Bug, le 10 octobre 1905

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

DE LA

GROSSESSE

Président : M. BRINDEAU, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE CALOUST

75, Passage du Caire

1931

PROFESSEURS :

MM.

<i>Anatomie</i>	Rouvière.
<i>Anatomie médico-chirurgicale et chir. oper.</i>	Grégoire.
<i>Physiologie</i>	Binet.
<i>Physique médicale</i>	Strohl.
<i>Chimie médicale</i>	Desgrez.
<i>Bacteriologie</i>	Lemierre.
<i>Parasitologie et histoire naturelle médicale</i>	Brumpt.
<i>Pathologie et thérapeutique générales</i>	Baudouin.
<i>Pathologie médicale</i>	Clerc.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	Lenormant.
<i>Anatomie pathologique</i>	Roussy.
<i>Histologie</i>	Champy.
<i>Pharmacologie et matière médicale</i>	Tiffeneau.
<i>Thérapeutique</i>	Loeper.
<i>Hygiène et médecine préventive</i>	Tanon.
<i>Médecine légale</i>	Balthazard.
<i>Histoire de la médecine et de chirurgie</i>	Menétrier.
<i>Pathologie expérimentale et comparée</i>	Rathery.
<i>Hydrologie thérapeutique et climatologie</i>	M Villaret.
<i>Clinique médicale</i>	Carnot.
	Bezangon.
	Achard.
	Marcel Labbé.
<i>Hygiène et clinique de la première enfance</i>	Lereboullet
<i>Clinique des maladies des enfants</i>	Nobécourt.
<i>Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- cephale</i>	H. Claude.
<i>Clinique des maladies cutanées et syphilitiques</i>	Gougerot.
<i>Clinique des maladies du système nerveux</i>	Guillain.
<i>Clinique des maladies infectieuses</i>	Teissier.
<i>Clinique chirurgicale</i>	Delbet.
	Cunéo.
	Lejars.
	Gosset.
<i>Clinique ophtalmologique</i>	Ferrier.
<i>Clinique urologique</i>	Legueu.
<i>Clinique d'accouchements</i>	Couvelaire.
	Brindeau.
	Jeannin.
<i>Clinique gynécologique</i>	J.-I Faure.
<i>Clinique chirurgicale infantile et orthopédie</i>	Ombredanne.
<i>Clinique thérapeutique médicale</i>	Vaquez.
<i>Clinique oto-rhino-laryngologique</i>	Sebileau.
<i>Clinique thérapeutique chirurgicale</i>	Pierre Duval
<i>Clinique propédeutique</i>	Sergent.
<i>Clinique de la tuberculose</i>	Léon Bernard.
<i>Professeur sans chaire</i>	Mauclair.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

Alajouanine	Neurologie et Psychiatrie.
Aubertin	Pathologie médicale.
Basset	Pathologie chirurgicale.
Bernard (Henri)	Pathologie médicale.
Brocq	Pathologie chirurgicale.
Brûlé	Pathologie médicale.
Cadenat	Pathologie chirurgicale.
Cathala	Pathologie médicale.
Chevallier	Pathologie médicale.
Chiray	Pathologie médicale.
De Gaudart d'Allaines	Pathologie chirurgicale.
Dognon	Physique.
Donzelot	Pathologie médicale.
Ecalé	Obstétrique.
Fey	Urologie.
Fiessinger	Pathologie médicale.
Garnier	Pathologie expérimentale.
Gatellier	Bactériologie.
Gastinel	Pathologie chirurgicale.
Giroud	Histologie.
Harvier	Pathologie médicale.
Heitz-Boyer	Urologie.
Hovelacque	Anatomie.
Hutinel	Pathologie médicale.
Joannon	Hygiène.
Joyeux	Parasitologie.
Labbé (Henri)	Chimie biologique.
Laroche (Guy)	Pathologie médicale.
Lemaître	Oto-rhino-laryngologie.
Leroux	Anatomie pathologique.
Leveut	Pathologie médicale.
Lévy-Valensi	Neuro-psychiatrie.
Lian	Pathologie médicale.
Mathieu	Pathologie chirurgicale.
Metzger	Obstétrique.
Millot	Histologie.
Mondor	Pathologie chirurgicale.
Moreau	Pathologie médicale.
Moulonguet	Pathologie chirurgicale.
Maire	Pathologie chirurgicale.
Mulon	Histologie.
Oberling	Anatomie pathologique.
Olivier	Anatomie.
Piedelièvre	Médecine légale.
Portes	Obstétrique.
Ouenu	Pathologie chirurgicale.
Richet fils	Physiologie.

Sézary	Dermatologie et syphiligraphie.
Vallery-Radot (Pasteur)	Pathologie médicale.
Vaudescal	Obstétrique.
Velter	Ophtamologie.
Verne	Histologie.
Vignes	Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens.

MM.

Busquet	Pharmacologie.
Guémiot	Obstétrique.
Lequeux	Obstétrique.
Alglave	Clinique chirurgicale.
Chevassu	Clinique chirurgicale.
Laignel-Lavastine	Clinique médicale.
Le Lorier	Clinique obstétricale.

MM.

Mauclaire	Clinique orthopédique.
Frey	Stomatologie.
Chailley-Bert	Education physique.
Neveu-Lemaire	Parasitologie.
Rettever	Histologie.
Zimmern	Physique.
Mocquot	
Proust	Clinique chirurgicale
Schvartz	—
Ledoux-Lehard	Radiologie Clinique.
Weill-Hallé	Puériculture.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Modeste tribut de ma tendresse
et de ma reconnaissance pour
tant de dévouement.

A MON FRÈRE

Témoignage de mon affection.

A MA FAMILLE

En signe de mon profond attachement.

A TOUS MES AMIS ET COLLÈGUES D'ETUDES

Que chacun de vous trouve ici une part d'affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur BRINDEAU

*Professeur de la Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur.*

Hommage de notre respectueuse gratitude
pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant
la présidence de notre thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur E. SERGENT

Monsieur le Professeur P. DELBET

Monsieur le Professeur F. RATHERY

Monsieur le Professeur agrégé AUVRAY

Monsieur le Professeur MARFAN

Monsieur le Docteur L. RAMOND

Monsieur le Docteur MILIAN

Monsieur le Professeur GUILLAIN

Monsieur le Professeur COUVELAIRE

Monsieur le Professeur TERRIEN

Monsieur le Professeur LEGUEU

Monsieur le Professeur TEISSIER

Monsieur le Docteur MILHIT

Monsieur le Docteur COMTE

INTRODUCTION

L'examen clinique de la femme enceinte même au début de gestation, permet au praticien de reconnaître la grossesse ; néanmoins l'expérience de chaque jour nous apprend et confirme que dans certaines circonstances, le diagnostic est obligé de rester hésitant. Les cas sont fréquents où le médecin, voire même le spécialiste hésite à se prononcer sur l'existence d'une gestation et que celle-ci, pour être diagnostiquée avec toute la certitude clinique, demande une nouvelle entrevue, reculée de plusieurs semaines.

Nous savons très bien que la gravidité présente parfois des anomalies, susceptibles d'induire en erreur, de suggérer le diagnostic d'affection gynécologique grave, nécessitant la laparotomie. En outre, il peut arriver que pour des raisons d'ordre social ou médical, l'intéressé ou le médecin ait avantage de connaître la vérité au plus tôt. Comme nous voyons, le diagnostic de la grossesse, surtout au début, prend donc souvent le caractère d'un problème aussi délicat à résoudre que gros de conséquences à la fois pour le médecin et la cliente. Le praticien risque

toujours dans l'aventure une parcelle de sa réputation, car le public qui ne se rend nullement compte de difficultés, pouvant hérissier la reconnaissance d'une grossesse exige d'ordinaire une réponse immédiate à la question qu'il pose et ne pardonne jamais une erreur qui lui paraît lamentable.

L'examen clinique ne permettant donc pas toujours de trancher la question, on comprend quel intérêt s'attacherait à un moyen qui aurait pu être utilisé, comme test sûr pour pouvoir affirmer de très bonne heure, s'il y ait ou non état de grossesse.

Depuis de longues années l'ingéniosité de très nombreux chercheurs s'est attachée à résoudre ce problème. Toutes leurs recherches visaient un seul but : découvrir un procédé biologique pratique et sûr, permettant de dépister et confirmer avec toute la certitude scientifique l'état gravide à son début.

En abordant cette question si curieuse et si compliquée, nous pouvons dès à présent affirmer que les efforts concernant ce problème n'ont pas été vains et que nous possédons actuellement la solution qui découle de tout un ensemble d'études physiologiques.

Dans ce travail nous avons cru de quelque utilité d'exposer l'ensemble des anciennes recherches avant d'aborder les investigations modernes.

Le chapitre consacré aux considérations générales sur les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et de l'ovaire permettra au lecteur de mieux saisir les bases de recherches modernes qui font l'objet du chapitre suivant.

A la fin de notre étude, nous donnons quelques obser-

uations de grossesse à son début diagnostiquée par les procédés biologiques modernes.

Nous tenons à remercier M. le Professeur Brindeau qui nous a réservé un bon accueil, et nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Nous prions M. le Docteur Hinglais, chef de laboratoire à la clinique Tarnier, de bien vouloir accepter l'expression de notre vive reconnaissance pour les indications et les quelques observations qu'il a bien voulu nous donner.

CHAPITRE I

Anciennes Recherches.

L'évolution de l'œuf dans l'organisme féminin y détermine des modifications considérables qui ont pour effet immédiat d'arrêter le cycle menstruel, de rompre tout l'équilibre biologique de l'organisme.

Pour remplir la nouvelle tâche imposée par la nature, l'organisme maternel va s'adapter aux nouvelles conditions et, par conséquent, un équilibre nouveau s'établira et durera pendant toute la grossesse. Pour l'édification du fœtus, l'organisme va mobiliser tous les éléments nécessaires à sa formation, en les prélevant sur lui-même. Afin de maintenir l'équilibre parfait entre les demandes fœtales et les apports maternels, toute une série de modifications physiologiques vont apparaître que ce soit une variation de composition du sang, accroissement de métabolisme ou modification des glandes endocrines.

Depuis longtemps, de nombreux auteurs cherchaient à tirer profit de ce bouleversement brusque survenant dans l'économie, pour fonder un procédé de diagnostic précoce de la grossesse.

Les anciennes recherches sont très nombreuses et de valeur très inégale. Nous nous proposons dans ce chapitre de passer en revue les recherches qui ont été faites dans leur temps et qui n'ont pas donné la solution voulue, avant d'arriver aux travaux d'Abderhalden, ainsi que ceux de Kamitzer et Joseph de Berlin qui pour un certain temps méritaient l'attention des chercheurs et des praticiens.

Les modifications du sang de la femme en gestation ont fait l'objet de travaux d'Andral et de Gavasset et surtout de Bar et de son école.

Ils ont montré que la grossesse s'accompagne toujours de modifications plus ou moins marquées dans l'état physique du sang. Sa densité est diminuée, son point cryoscopique est abaissé, en outre, des variations globulaires ont été notées et vérifiées. Aucune de ces modifications n'a pu être considérée comme caractéristique et prétendre en aucune façon à la valeur d'un signe susceptible d'aider au diagnostic de la gestation.

Nous pouvons dire autant de la constitution chimique. L'analyse quantitative concernant les chlorures ou le sucre, le dosage de l'albumine ou de la cholestérine, quoiqu'ils ont un grand intérêt au point de vue biologique, n'apportent une solution précise dans la discussion d'un cas clinique embarrassant. Parmi les modifications chimiques, survenant au cours d'une grossesse, c'est le dosage de la cholestérine du sang, qui pourrait peut-être donner quelques indications utiles. On sait que l'hypercholestérinémie traduit d'une façon la plus régulière et la plus nette l'état physiologique de la gestation à tel point que sa constatation pourrait dans certaines circons-

lances servir d'argument en faveur de grossesse. Or, l'hypercholesterinémie accompagne d'une façon générale tous les grands processus d'immunisation et, par conséquent son dosage seul ne permet d'affirmer l'existence de l'état grévde.

MM. Achard, Bénard et Gagneux, en janvier 1910, trouvent que les leucocytes, réagissant d'une manière spécifique à certains principes normaux ou pathogènes, deviennent plus actifs. Cette suractivité de ces éléments est mesurée par leur capacité d'absorption de levure morte. Ces auteurs constatent que l'extrait placentaire excite l'activité des leucocytes pendant la gestation et la diminue, au contraire, en dehors de l'état grévde. Ils décrivent alors un leuco-diagnostic de la grossesse. Cette méthode est vite abandonnée par eux, car les causes d'erreur étaient trop nombreuses et l'existence de leucoréaction spécifique ne pouvait être démontrée.

En 1909, E. Grafenberg publie un travail, sur la teneur en antitrypsine du sérum sanguin de la femme enceinte. Les recherches qu'il a entreprises pour arriver à cette constatation découlaient de ce fait que lorsqu'une albumine étrangère ou albumine autogène, mais étrangère au sang passe directement dans le milieu intérieur, l'organisme érige sa défense et oppose à l'invasion des ferments protecteurs (Immunferments de Heilner). Cette défense est constituée par la formation des anticorps, les ferments protéolytiques, les précipitines, les lysines et les antitrypsines. La spécificité des ferments protecteurs dans son époque étant bien supposée absolue, on croyait le pouvoir affirmer la présence dans l'organisme d'un tel ou tel antigène en se basant uniquement sur la constatation d'un anticorps lui correspondant. En s'appuyant sur cette hypohèse diverses tentatives ont été faites pour

décéler dans le sang de la femme gravide des réactions humorales, caractéristiques de la présence des albumines spécifiques de l'œuf en voie de développement.

En 1910, Schirokaner et 1911 E. Rosental ont repris le travail de Grafenberg sur la recherche du ferment diastatique antitryptique pendant la gestation. Ils ont pu constater que quoique la protéolyse antitryptique atteint son plus haut degré pendant la grossesse, néanmoins la réaction est fréquemment positive dans les très nombreux cas d'affections gynécologiques dans les carcinomes, dans les néphrites et les états fébriles (Fieus et Mauriac).

Cette méthode a eu donc une valeur contestable au point de vue pratique.

Heyneman d'abord, puis M. Calmette, P. Mauriac s'orientent vers le pouvoir hémolysant du venin de cobra. Ils trouvent que ce poison n'a aucune action hémolysante sur les globules rouges, à condition, qu'ils soient dépourvus de toute trace de sérum sanguin. Il suffit, au contraire, que l'on ajoute au mélange, in vitro des globules et du venin, du sérum sanguin que l'hémolyse se produise. Ils se servent ensuite pour cette réaction de sérum de femme enceinte et ils constatent que le sérum a un pouvoir activant beaucoup plus marqué dans la réaction du venin de cobra que celui des femmes non enceintes normales. Ce procédé qui était en vogue a dû être abandonné. Cette réaction d'après Bar et Ecalles s'est montrée positive au même degré avec le sérum des femmes non enceintes atteintes de maladies diverses.

Après avoir décrit sommairement certains travaux qui ont eu leur heure et qui présentent un intérêt purement historique, nous allons nous arrêter longuement

sur la méthode d'Abderhalden d'une grande valeur théorique.

Cette méthode était publiée en Allemagne en 1912 et a suscité à son heure un très grand nombre de travaux. En France, la méthode d'Abderhalden était connue grâce aux recherches de Bar et de son élève Ecalle à qui nous devons une belle thèse publiée en 1916.

Nous empruntons les lignes qui suivent à la thèse d'Ecalle afin de mieux saisir l'action agressive du fœtus et les réactions humorales qui en résultent :

« ...On ne pouvait regarder l'œuf nouvellement
« fécondé, comme un élément purement passif vis-à-vis
« duquel les enveloppes maternelles ne joueraient qu'un
« rôle de protection. Aujourd'hui on ne peut plus consi-
« dérer le placenta comme un simple filtre entre la circula-
« tion maternelle et la circulation fœtale. Il y a dans les
« échanges fœto-maternels, autre chose que des phéno-
« mènes osmotiques entre les liquides de deux orga-
« nismes ».

Les éléments cellulaires, constituant le placenta fœtal, dit-il rendent, par un véritable travail de transformation certaines substances contenues dans le sang maternel, assimilable par le fœtus. Par contre, ils rejettent dans la circulation maternelle des déchets de ses combustions.

« Les échanges fœto-maternels sont donc extrêmement
« complexes. Le placenta fœtal directement au contact
« du sang maternel laisse passer dans le plasma de celui-
« ci des produits qui n'ont pas perdu leurs caractères
« spécifiques d'éléments fœtaux. Aucune cellule mater-
« nelle, interposée entre l'élément fœtal et le plasma de
« la mère, n'est, en effet, venue remanier la structure de

« ses produits et leur imprimer les caractères spécifiques
 « des éléments maternels. L'organisme maternel doit
 « donc segmenter dès leur arrivée dans son milieu san-
 « guin les substances qui lui sont encore étrangères pour
 « se les rendre assimilables et un travail ne se fait pas
 « sans que les éléments du plasma subissent eux-mêmes
 « certaines réactions modificatrices. Il y a plus. En dehors
 « de ce rôle de sécrétion l'élément placentaire foetal tend
 « à pénétrer et à envahir l'organisme maternel. »

Les éléments foetaux étant capables d'agir sur les éléments maternels et de les attaquer par leurs ferments et leurs diastases, on a pu décrire un véritable état « d'agression permanente » de leur part vis-à-vis des éléments maternels.

D'après ce que nous avons cité et dit, l'œuf n'est pas simplement une cellule d'origine maternelle qui grandit et se multiplie, c'est un élément étranger dans l'organisme maternel, il s'impose de force à lui, provoquant de sa part des réactions de défense pendant toute la durée de la grossesse qui se caractérisent par des modifications biologiques spéciales. Or, le principe de la méthode d'Abderhalden repose sur l'étude des réactions de défense de l'organisme contre l'introduction des substances étrangères dans le sang. Etudiant à cette époque du double point de vue chimique et physiologique le très vaste problème de l'assimilation des éléments, il avait établi par de longues recherches que tout aliment est une substance étrangère pour l'organisme qui l'absorbe, qu'avant de pénétrer dans la circulation, les substances ingérées doivent être décomposées et ramenées à ses éléments de synthèse.

Le rôle capital de la digestion c'est la désintégration

des substances complexes en éléments plus simples. Ces éléments simples peuvent entrer dans des nouvelles combinaisons et former par un travail inverse de synthèse des nouveaux corps, ayant les caractères spécifiques de l'organisme. Par ce double mécanisme d'analyse et de synthèse, une substance quelconque peut donc progressivement perdre des caractères qu'elle tient de son espèce et servir à la formation des tissus nouveaux propres à une espèce différente. Toutes ces réactions qui se passent dans l'organisme ont pour but d'assurer la conservation de certains caractères chimiques, dont dépendent les caractères mêmes de l'espèce. Tout ce travail de digestion favorisant l'assimilation des aliments, est exécuté par les ferments issus des cellules du tube digestif et des glandes qui lui sont annexées.

Supposons, que les substances étrangères alimentaires au lieu d'être préparées par le tube digestif pour leur assimilation ultérieure pénètrent directement dans l'économie, que se passe-t-il alors ? Par quel moyen l'organisme va se défendre ? C'est Weinland en 1907, en faisant des expériences sur des chiens, qui a pu éclaircir ce problème. En injectant à des chiens de la saccharose, il a pu constater que la dextrose circulait après quelques heures dans le sang des animaux injectés. Le sang ne possédant par lui-même aucun ferment susceptible d'hydrolyser un sucre complexe, il faut admettre que l'injection de saccharose peut déterminer la production des ferments capables de la dédoubler.

Alderhalden est arrivé aux mêmes résultats d'une manière un peu différente. Cet auteur laisse un mélange d'une solution de saccharose et de sérum de chien à l'étuve à 37° pendant un certain temps. Aucune réduction ne se produit pas. Ce pouvoir réducteur qui est presque

nul avec un sérum provenant d'un chien normal, est assez accusé si le sérum est d'un chien à qui l'on avait antérieurement injecté une certaine quantité de sucre de canne. Etant donné que le sucre de canne ne réduit pas la liqueur de Fehling et que seuls ses produits de dédoublement ont une action très nette, sachant d'autre part, que si on répète chez le même animal des injections de la même substance, on constate au bout d'un certain temps, que le sang a pris le pouvoir d'agir sur elle, on est amené à conclure de l'existence dans le sang de l'animal injecté d'un ferment capable de décomposer le sucre de canne, en des éléments plus simples pouvant réduire la liqueur de Fehling.

Cette adaptation sanguine traduit, par conséquent, un véritable phénomène de défense contre l'intrusion des substances étrangères.

Ces diastases qu'Abderhaldent appelle « ferments protecteurs » (schutzfermente), sont d'après lui spécifiques : elles agissent électivement sur les substances qui ont déterminé leur apparition. L'injection du sucre fait apparaître dans le sang la propriété d'hydrolyser rien qu'un sucre, celle d'albumine crée le pouvoir de désintégrer rien que la substance protéique. En outre, dans un groupe donné celui des albumines, par exemple, une diastase de défense n'agit pas indifféremment sur toutes les albumines, elles correspondent électivement au type d'albumine qui lui a donné naissance. Toutes les albumines issues des organes, n'ayant pas la structure spécifique de celle du plasma sanguin, elles se comportent dans ce plasma, comme des albumines étrangères. Les produits de sécrétion d'un organe ou d'une cellule pour cette raison ne passent, comme les aliments dans le plasma qu'après avoir été suffisamment décomposés et

pourvus de tous les caractères spécifiques appartenant aux éléments du sang. Si pour une cause quelconque, les albumines sont déversées dans le sang, sans être préalablement décomposées, leur présence dans le sang y détermine l'apparition des ferments de défense, capables de les attaquer. Abderhalden put démontrer la formation dans le sérum des ferments protéolytiques, succédant à des injections des substances albuminoïdes. Il put ensuite établir que les substances protéïques injectées dans le sang d'un animal y étaient ramenées à l'état d'élément plus simple et se trouvaient successivement transformées en peptones et en acides aminées.

Ces vastes recherches ont amené Abderhalden à s'occuper du problème de la grossesse. La tendance agressive du fœtus qui dès le début de la grossesse se manifeste, le passage dans le sang maternel des produits non imprimés de caractères spécifiques des éléments maternels, lui étant connus, Abderhalden a conçu l'idée d'appliquer ces notions acquises au diagnostic de la grossesse. En 1910 il découvre la présence dans le sérum des femmes enceintes des ferments protéolytiques spécifiques des albumines placentaires.

Par des méthodes ingénieuses, méthodes optiques et méthodes de dialyse il put mettre en évidence ces ferments. Cette technique qui est très délicate avait été étudié par Ecalte dans le laboratoire d'Abderhalden lui-même.

La méthode optique. — Un mélange de l'albumine et du sérum de l'animal normal dévie d'un certain nombre de degrés le plan de polarisation. Mais les deux éléments formant ce mélange, restant intact, la déviation une fois obtenue ne varie plus. Si on se sert, par contre, d'un

sérum d'un animal à qui on aura injecté antérieurement de l'albumine, une variation du plan de polarisation se traduit d'heure en heure sur l'échelle du polarimètre. La modification de la constitution physico-chimique du mélange maintenu à 37° du fait de l'action de ferments protéolytiques sur l'albumine a donc comme résultat de dévier le plan de polarisation. (Ecale).

La méthode de dialyse. — Une albumine attaquée et digérée par un ferment protéolytique est transformée partiellement en peptones et en acides aminés. Si l'on met un mélange d'albumine et un sérum contenant le ferment protéolytique dans un appareil de dialyse, les peptones et les acides aminés étant dialysables, pourront être recherchés dans le dialysat. Si un fragment d'albumine placentaire prélevé sur un placenta très minutieusement lavé et exsangue, on met au contact de sérum de femme enceinte à l'étuve à 37° pendant un certain temps, l'albumine partiellement digérée, fera passer dans le milieu, une certaine quantité d'acides aminés, si le sérum contient une diastase anti-placentaire. Les acides aminés, en passant par dialyse dans l'eau pure, seront décelés avec la ninhydrine qui donnera une coloration violet pourpre ; si le sérum examiné ne renferme pas des diastases anti-placentaires, il n'y aura pas des acides aminés dans l'eau qui restant pure ne subira aucune réaction.

Ces recherches ont été vérifiées à la Clinique Tarnier par le Professeur Bar et son élève Ecale. Les résultats obtenus ont été les suivants : le sérum prélevé chez 210 femmes enceintes normales montra une réaction toujours nettement positive, on a pu donc affirmer l'existence certaine et constante de ferments protéolytiques antiplacentaires dans le sang des femmes enceintes. Apparaissant

dès le deuxième mois, ils subsistent pendant toute la durée de la grossesse et disparaissent de huit à trente jours après l'accouchement. D'autre part, cent femmes non enceintes, normales ou malades, ont donné soixante-sept résultats négatifs et trente-trois plus ou moins fortement positifs. Le nombre dominant de ces réactions positives fut constaté chez des femmes malades souffrant d'annexite ou porteuses de tumeurs. Quinze réactions faiblement positives, deux réactions fortement positives furent observées chez des femmes non enceintes normales.

Ces résultats ont donc montré que le sérum des femmes non enceintes normales peut renfermer des ferments protéolytiques, pouvant agir sur l'albumine placentaire. En outre, que le sérum chez une femme résorbant un hématome ou une collection purulente ou porteuse de tumeur, développée au niveau de l'appareil génital en voie de nécrose, contient des ferments de défense, ferments spéciaux capables aussi d'attaquer l'albumine différentes telle que l'albumine placentaire.

La spécificité des ferments de défense est donc étroite, mais non absolue, comme on l'avait crue. Pour conclure, nous dirons qu'une réaction d'Abderhalden négative permet à coup sûr d'affirmer l'absence de grossesse, car jamais dans l'état de gestation les ferments antiplacentaires ne font défaut dans le sérum. Une réaction d'Abderhalden positive, au contraire, ne permet pas d'affirmer l'existence d'une grossesse, car en dehors de cet état, des ferments analogues aux ferments antiplacentaires peuvent exister dans le sérum. L'extrême difficulté technique de la réaction, ses résultats positifs obtenus dans les cas non gravides, ou contrairement, un diagnostic exact résultant de la réaction aurait présenté une très grande utilité pratique, toutes ces raisons empêchaient la

réaction d'Abderhalden d'être utilisée dans la pratique comme test sûr de diagnostic biologique de la grossesse.

Kammitzer et Joseph de Berlin en 1920 croient trouver une méthode de diagnostic de la grossesse, d'après laquelle on peut observer chez la femme enceinte, beaucoup plus facilement que chez la femme non enceinte normale le phénomène de la glycosurie provoquée. Après avoir injecté à un individu normal la phloridzine, qui est un glucoside d'origine végétale, un diabète spécial apparaît passager accompagné d'une légère albuminurie.

Une injection intramusculaire ou sous-cutanée chez un sujet normal, de cinq milligrammes de phloridzine en solution à 1/1000, suffit pour provoquer une glycosurie très nette. Chez la femme enceinte avec une dose bien moindre 2 mgr 5, on peut faire apparaître une demi-heure après l'injection la glycosurie (au taux de un à trois grammes de glucose par litre) qui dure 3 à 4 heures.

Plusieurs auteurs comme Poujet, Zampa, Milochévitch, Houel, étudiant cette réaction, ont constaté que si le plus souvent les faits se passent comme l'ont dit Kammitzer et Joseph, il arrive cependant aussi que des femmes non enceintes ne fassent pas de diabète phloridzique.

Bien plus souvent encore, les femmes non enceintes, atteintes de maladies diverses, réagissent positivement à l'épreuve.

La méthode de Kammitzer et Joseph ne donnant pas des garanties suffisantes, était abandonnée à son tour.

Avant de finir ce chapitre, mentionnons les efforts vains faits par quelques chercheurs à l'étranger, pour diagnostiquer biologiquement l'état gravide, par des réactions fermentaires du sang chez une femme enceinte, au

moyen des solutions d'adrénaline (Julius Neuman) et la cuti-réaction (Engl, Horn et Winz), la fixation de complément avec l'antigène placentaire.

Toutes ces méthodes, malheureusement, furent sans aucun succès, toutes ces réactions ni précoces, ni spécifiques ne pouvant servir comme test biologique de la grossesse, ont vécu. Il fallait aborder le problème par d'autres voies.

CHAPITRE II

Considérations Générales sur les Hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et de l'ovaire.

Nous allons aborder dans ce chapitre et approfondir l'ensemble des travaux effectués au cours de ces dernières années, sur les conditions humorales indispensables au fonctionnement des glandes sexuelles. Nous allons montrer que ces conditions sont sous la dépendance de sécrétions glandulaires — d'hormones — et que les études modernes sur ces dernières ont contribué à apporter la solution du problème.

On connaît actuellement trois hormones qui agissent sur le tractus génital femelle : la folliculine, l'hormone du corps jaune, l'hormone à fonction sexuelle, issue du lobe antérieur de l'hypophyse.

Les deux premières, produites au niveau même de l'ovaire, tiennent sous leur dépendance directe les phénomènes du cycle génital. La troisième, sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse, joue le rôle d'un excitant primordial du développement et de la vie de l'ovaire. La production de deux premières hormones est donc sous la dépendance de la troisième.

Nous allons envisager maintenant ces trois hormones,

préciser la part qu'elles prennent dans la physiologie des glandes génitales et invoquer les raisons pour lesquelles on tâchait d'utiliser l'une ou l'autre pour poser le diagnostic de la grossesse.

La folliculine. — Cette hormone, que Zondek et Aschheim ne décèlent que dans le follicule de Graaf mûr ou presque mûr, est la mieux connue. Son rôle essentiel et spécifique dans la physiologie génitale des animaux femelles est bien démontré, grâce aux travaux de Doisy, Frank, Courrier, Loebe, Kuntz, Brouha et Simonnet.

L'étude de concomitance qui existe entre le cycle des voies génitales et le cycle de l'ovaire aboutissait à la constatation que l'oestrus correspond à la maturité du follicule le plus habituellement. D'autre part, on s'est aperçu que le pouvoir hyperémiant caractéristique de l'incrétion ovarienne est particulièrement marquée dans le follicule au voisinage de la maturité.

Ce synchronisme n'a pas manqué d'avoir une signification physiologique pour les chercheurs et leur a suggéré l'idée du rôle d'une substance qui se forme dans le follicule de de Graaf — la folliculine, — dans la série des phénomènes qui caractérise la période de rut (oestrus).

R.-T. Frank, en injectant à de jeunes rats des extraits ovariens, a obtenu, au bout de quelques jours, l'écoulement vaginal caractéristique de l'oestrus ; cependant, les ovaires des animaux traitées restaient au stade infantile ; mais, après une période de latence, la maturité de ces ovaires se réalisait et les phénomènes de puberté sont apparus bien avant l'époque fixée par la nature et, ce seuil de puberté une fois franchi, ils ont persisté (Vignes).

Léo Loebe et Countz ont vu que l'extrait folliculaire

accélère la maturation folliculaire chez le cobaye non adulte, mais n'a que peu d'effet chez l'adulte.

R.-T. Frank, puis Allen et Doisy, par l'injection de liquide folliculaire chez de jeunes rats à l'époque prépubertaire, ont pu déterminer au niveau des organes génitaux les mêmes modifications que celles du rut. En outre, on est arrivé à constater un fait d'importance doctrinale considérable : c'est qu'on peut provoquer le rut chez la femelle castrée. Après avoir été injectée chez un animal castré, la folliculine déclenchait l'évolution d'un cycle sexuel avec périodes de rut, prolifération et kératinisation de la muqueuse vaginale, développement de l'utérus, atrophie par la castration, et une poussée mammaire.

Ce fait prouve la réalité de l'incrétion ovarienne ; le produit injecté agit non pas en stimulant l'ovaire, mais en le suppléant complètement. C'est Loeve, le premier, qui arriva à extraire du sang circulant et même de l'urine une substance active — produit de l'incrétion ovarienne. C'était la folliculine.

Sachant que la folliculine au cours de la gestation ne manque jamais, que cette substance peut être décelée dans les humeurs pendant toute la période gravidique, de nombreux auteurs ont donc voulu utiliser ces notions pour établir biologiquement la grossesse. On n'avait qu'à injecter l'urine d'une femme enceinte telle quelle ou convenablement concentrée à un animal châtré (1 à 2 centimètres cubes sous la peau, trois fois dans la même journée) pour voir se déclencher, en quarante-huit heures, un rut typique chez l'animal. Par ce procédé on croyait être facilement fixé sur l'existence d'une grossesse. Malheureusement, une telle réaction peut être obtenue en dehors de l'état gravidique. Les urines d'une femme normale non enceinte peuvent bien renfermer la folliculine.

Les expériences de M. Frank montrent que, chez la femme, elle apparaît dans le sang vers le dixième jour qui suit la fin des règles et qu'elle augmente brusquement vers le quinzième pour atteindre le maximum à la veille de l'écoulement sanguin. Elle décroît brusquement ensuite, pour disparaître pendant une dizaine de jours après les règles. La présence de cette hormone, en dehors de l'état de grossesse, peut donc faire commettre de nombreuses erreurs. Qu'une femme, pour une raison quelconque, ait un retard de règles, la réaction se montrant positive, on pensera à tort à une grossesse au début. En outre, Loeb a décrit des aménorrhées hyperhormonales où la quantité de la folliculine dans les urines, au lieu d'abaisser, augmente. Au contraire, la bien faible quantité de folliculine au début d'une grossesse, dans laquelle surviennent des pertes sanguines, ne permettra pas d'affirmer l'état gravide. Il résulte donc de tout ce qui vient d'être dit sur cette hormone qu'elle peut permettre, à la rigueur, de poser un diagnostic chez une femme normale à la période avancée de la grossesse, vu sa grande quantité dans les urines. Par contre, ce procédé n'est d'aucune utilité au moment où un diagnostic précoce de la grossesse est à poser.

Par conséquent, la présence de la folliculine dans les urines ne constitue pas un procédé convenable pour le diagnostic de la grossesse.

Le corps jaune. — C'est aux recherches de Heape, Marshall, Schickelé que nous devons les notions nouvelles sur le rôle que joue l'hormone du corps jaune dans la vie génitale femelle.

Ce n'est pas la sécrétion du corps jaune, comme l'avaient cru Prenant, Fraenkel, Ancel et Bouin, qui dé-

clenche la menstruation et le rut et qui détermine la puberté. « Aucun des phénomènes de la vie sexuelle qu'on a cru conditionnés par lui ne paraît se trouver exclusivement sous sa dépendance, car tous peuvent se manifester sans qu'il soit présent. Il ne faut cependant pas nier que le corps jaune puisse intervenir dans certains actes liés à la gravidité » (Athias).

Le corps jaune semble avoir une action plus ou moins empêchante sur la maturation folliculaire et l'ovulation au cours de la gestation. Si on injecte l'hormone du corps jaune à un animal pubère, dont les cycles ont été régulièrement suivis et enregistrés, on observe un allongement de la période du repos qui précède le rut.

Cette hormone, comme celle du lobe antérieur de l'hypophyse, se trouve dans les humeurs de l'organisme non gravide, en quantité très faible et non décelable. Par contre, au cours de la gestation, leur présence est beaucoup plus accentuée et révélée par des procédés biologiques.

L'hormone du corps jaune apparaît dès le deuxième mois et persiste jusqu'à la parturition.

Pour P. Moulonguet, le corps jaune n'a de fonction que pour préparer la gestation et pour la maintenir ensuite.

D'après Brouha, une réaction biologique très sûre et très spécifique de l'hormone serait la production d'un relâchement très marqué de l'articulation de la symphyse pubienne qui se produit après une injection de l'hormone du corps jaune à un animal en rut. Cette mobilité symphysaire est très facilement reconnue chez un cobaye.

Ce procédé ne se montrant pas pratique, car l'injection

doit être faite au cobaye à un moment bien déterminé du cycle œstral et qui exige, par surcroît, l'entretien de toute une colonie de ces animaux, a dû être à son tour abandonné.

Le lobe antérieur de l'hypophyse, glande sexuelle. — Le lobe antérieur de l'hypophyse, partie proprement glandulaire de l'organe, dont le poids chez l'homme n'atteint pas un demi-gramme et, chez un rat ou chez une souris, est de dimensions microscopiques, joue un rôle capital dans le développement du tractus génital. Leur rapport mutuel est connu depuis longtemps. Le syndrome adiposogénital, l'acromégalie, certains infantilismes sexuels que l'on observe dans la pathologie humaine montrent à la fois des anomalies de la glande pituitaire et des troubles génitaux ; d'autre part, les modifications anatomo-histologiques que présente l'hypophyse au moment de la puberté, pendant la grossesse, après la castration, nous amènent à la même conclusion.

Zondek et Asshheim en Allemagne, Brouha, Hinglais et Simonnet en France, Smith et Engle étudiaient l'action complexe de cette glande. Les résultats de leurs recherches se résument de la façon suivante : le lobe antérieur de l'hypophyse exerce, par voie hormonale, une action primordiale sur le développement de l'appareil génital. Cette constatation est facile à faire chez l'animal impubère. L'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse, avant la puberté, empêche la formation de celle-ci. Cela apparaissait très nettement des expériences d'Aschner (1924), puis de Smith (1927).

Si on pratique une ablation du lobe antérieur de l'hypophyse chez une femelle impubère, l'animal garde l'aspect infantile et les caractères sexuels n'apparaissent

pas. L'ovaire restant petit, ne contient que des follicules de de Graaf dégénérés. Le corps jaune est totalement absent, l'ovulation n'ayant pas eu lieu, l'utérus est également petit, peu vascularisé ; la muqueuse ne présente aucune modification oestrale. Chez la femelle adulte, lorsque l'opération est pratiquée, il y a arrêt complet des cycles sexuels et des manifestations de vie génitale. L'appétit sexuel disparaît, la conception est impossible. Il n'y a plus maturation de follicules de de Graaf, ni l'ovulation. Les corps jaunes disparaissent, l'atrophie de l'utérus qui survient dans ces cas est beaucoup plus marquée que celle qui suit l'ablation des ovaires.

L'action de l'hypophyse sur l'utérus est donc, au moins en partie, spécifique. Chez la femelle gravide l'extirpation de l'antéhypophyse entraîne régulièrement l'avortement dans les trois jours qui suivent l'intervention.

Chez le mâle impubère, l'hypophysectomie entraîne la régression des organes génitaux, les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas, le pénis et les vésicules séminales se développent peu, les testicules ne présentent aucun signe de spermatogénèse.

Chez le mâle adulte, l'opération entraîne la régression de tout le tractus génital, l'arrêt de la spermatogénèse et l'atrophie progressive des organes accessoires. L'animal perd tout appétit sexuel et devient infécond. Il suffit de conserver une quantité minime de la glande pour que la régression du tractus génital ne se manifeste pas ou qu'elle soit très atténuée (Brouha et Simonnet).

La greffe du lobe antérieur ou l'injection d'un extrait convenablement préparé, suppriment les troubles dus à l'extirpation complète. C'est Smith qui, le premier, inaugura la technique de transplantation quotidienne. Cette

technique consiste à implanter chaque jour dans les muscles de la cuisse, par exemple, une certaine quantité de tissu hypophysaire. Le résultat thérapeutique complet et presque immédiat se manifeste aussi bien chez le jeune animal que chez l'adulte. Après deux ou trois jours de traitement, l'activité génitale s'éveille chez l'animal opéré avant la puberté et se rétablit chez l'adulte.

Si on implante chez une femelle impubère par voie intramusculaire de petits fragments du lobe antérieur, on provoque en quelques jours l'apparition précoce de la puberté chez le rat et chez la souris. L'orifice vulvaire et le canal vaginal se forment, le fluide vaginal présente des cellules kératinisées caractéristiques de l'oestrus.

A l'autopsie on constate dans les ovaires de nombreux follicules de de Graaf sur le point de se rompre. L'ensemble du tractus génital présente l'aspect caractéristique de la période oestrale. On arrive donc, avec le transplant, à faire évoluer avec une rapidité surprenante un cycle oestral complet chez un animal impubère. Le traitement antéhypophysaire détermine la maturité du tractus génital environ deux fois plus tôt que chez les animaux normaux les plus précoces. Une souris âgée de dix jours au début du traitement arrive à la maturité sexuelle dans les cinq jours suivants. Le poids des ovaires atteint de deux à dix-neuf fois celui des organes des animaux témoins de même âge et plus de trois fois celui des ovaires prélevés au moment de l'apparition de la puberté normale. Les follicules et le corps jaune sont en nombre considérable.

D'autre part, la greffe du lobe antérieur chez un animal à qui on a fait subir une double opération comme l'extirpation de l'antéhypophyse et la castration, reste sans effet ; l'atrophie de l'utérus et du vagin subsistent

Il résulte donc de ces expériences que le lobe antérieur de l'hypophyse secrète au moins une hormone qui, agissant électivement sur l'ovaire, fera celui-ci sécréter les hormones propres à elle qui vont régler les phénomènes sexuels.

Sur le nombre des hormones secrétés par le lobe antérieur de l'hypophyse, ayant une action sur l'appareil génital, les auteurs ne sont pas d'accord entre eux jusqu'ici. Il faut chercher la cause de ce désaccord dans la coexistence de la maturation folliculaire et de la présence des corps jaunes au niveau de l'organe d'un animal à qui on a injecté l'urine gravide. Il y a là un paradoxe, puisque la règle veut que le corps jaune inhibe l'oestrus. Trois solutions semblent actuellement en présence, sans qu'il soit encore possible de conclure définitivement :

1° L'action du lobe antérieur de l'hypophyse est double : il secrète deux hormones, réglant ainsi les deux phases de l'activité ovarienne. Cette solution a été seule admise au début et Zondek vient de la reprendre d'une manière explicite dans un très important mémoire. Le lobe antérieur contient une première hormone qu'il nomme Prolan A, hormone de la maturation sexuelle et de l'ovulation qui agit, en produisant la folliculine dans les cellules folliculaires, d'où des transformations secondaires du tractus génital. Il existe, d'autre part, une deuxième hormone Prolan B, hormone de transformation des cellules granuleuses en cellules folliculaires et qui agit en déterminant l'apparition d'une substance qu'il propose d'appeler « Lutin ». Le lobe antérieur apparaît donc bien, comme il avait déjà été écrit précédemment, le *Motor der Sexualfunktion*. Cette conclusion était adoptée par Brouha et Simonnet en 1928 et Kallas distinguait les deux phases

de cette activité : phase œstrale (folliculaire), courte, et phase dioestrale (lutéinique), durable.

Botschkareff a donné, de son côté, pleine adhésion à l'opinion de Zondek ;

2° Une deuxième solution admet l'apparition du corps jaune vrai, mais une seule hormone suffirait à déclencher les différents phénomènes. Déjà Brenner répondait à Brouha et Simonnet qu'une seule substance préhypophysaire pouvait, par sa concentration variable, déterminer les effets différents et même contradictoires dans l'ovaire. De même, Bellerby considère comme douteuse la réalité de deux hormones sexuelles. Loeser a montré, de même, chez la rate, la double action possible de maturation et d'inhibition ovulaire avec de la poudre du lobe antérieur ;

3° La troisième solution admet la maturation du follicule, mais nie la formation du corps jaune vrai. Il s'agirait, en réalité, de faux corps jaunes traduisant un aspect atrophique du follicule.

Telles sont les trois solutions actuellement opposées. Il est encore trop tôt pour trancher la question.

Non moins intéressants sont les résultats obtenus avec les greffes chez le mâle.

Voss et Loewe ont constaté que le mâle n'était pas moins sensible que la femelle à l'action pituitaire, mais qu'il répondait moins vite.

Chez les animaux mâles chez qui on a implanté l'antéhypophyse, les canaux spermatiques renferment des cellules sexuelles à tous les stades de développement et ne diffèrent de ceux de l'adulte que par un nombre de spermatozoïdes moins élevé. Le pénis et les organes accessoires se développent également et atteignent le volume

qu'ils présentent normalement au moment de la puberté. En outre, Brouha et Simonnet, en injectant quotidiennement à des souriceaux impubères (de 7 à 9 gr.) de 0,1 à 0,2 centimètre cube d'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse pendant dix jours, ont obtenu une accélération de l'accroissement pondéral du testicule et un développement très marqué des vésicules séminales, qui pèsent deux à trois fois plus que celles des animaux témoins et atteignent un volume égal ou supérieur à celui qu'elles présentent normalement au moment de la maturité sexuelle.

L'hormone, issue du lobe antérieur de l'hypophyse, n'existe pas encore chez l'animal impubère et disparaît chez la femelle à la ménopause. Apparaissant, elle influence le fonctionnement ovarien par voie hormonale, lorsqu'elle disparaît l'ovaire cesse de manifester sa vie intime. Chez l'animal normal et pubère, cette hormone existe toujours, mais en quantité si faible qu'on n'a jamais pu, jusqu'ici, révéler sa présence dans les humeurs d'un organisme non gravide. Par contre, pendant la gestation, l'hypertrophie considérable de l'hypophyse a pour conséquence l'apparition d'une quantité notable d'hormone hypophysaire dans le placenta et dans les humeurs (urine, sang). En effet, cette substance est révélée dès les premiers jours qui suivent la fécondation. A partir du huitième jour, cette hormone atteint une concentration si élevée que les humeurs la contenant peuvent être considérées comme de véritables extraits hypophysaires. L'injection d'un ou deux centimètres cubes d'urine recueillie au cours de la grossesse provoque dans le tractus génital de la souris impubère mâle ou femelle des modifications analogues à celles qui résultent de la greffe du lobe antérieur. En outre, il a été démontré par MM.

Brindeau, Brouha et Simonnet que si l'élément actif existe dans l'urine, il a un caractère spécifique et n'y apparaît que pendant la gestation, à la suite des modifications structurales se produisant dans l'hypophyse. Ces modifications sont provoquées exclusivement sous l'influence du placenta. Ils pratiquent une greffe d'un fragment de placenta de souris dans l'organisme d'une souris non gravide et ils constatent l'apparition des cellules de gravidité dans la glande hypophyse de l'animal traité.

En se basant sur ces données, on comprend comment la présence de l'hormone antéhypophysaire dans les humeurs d'une femme enceinte a permis d'établir un procédé commode et sûr pour le diagnostic biologique de la grossesse.

CHAPITRE III

Recherches modernes.

a) *Diagnostic de la grossesse par injection d'urine gravide au souriceau femelle.* — C'est à Zondek et Aschheim que nous devons les premiers travaux modernes qui ont orienté l'attention sur la recherche dans le sang et les urines des femmes en gestation des hormones sexuelles spécifiques, dont la présence permet de diagnostiquer biologiquement la grossesse à son début.

Ce test est basé sur le fait que le sérum sanguin et l'urine possèdent très rapidement après la fécondation la propriété de provoquer l'apparition de la puberté chez des souris femelles infantiles.

L'urine d'une femme enceinte au début même de la gestation, injectée aux animaux infantiles, agit sur leurs glandes génitales, comme le font les transplants du lobe antérieur de l'hypophyse. Chez eux l'ovaire se développe, les follicules de Graaf mûrissent et peuvent se transformer en follicules hémorragiques ou en corps jaunes. Le restant du tractus génital subit également des modifications anaboliques analogues à celles de l'oestrus. L'utérus est très augmenté de volume, l'ouverture du vagin se manifeste avec une sécrétion vaginale contenant un caséum de cellules kératinisées caractéristiques de l'état de rut.

C'est la réaction ovarienne seule qui est spécifiquement caractéristique et fait le diagnostic et non la congestion utéro-vaginale, car le développement du reste du tractus est un phénomène secondaire de l'action du principe antéhypophysaire sur les glandes sexuelles. Il est développé par une stimulation ovarienne de l'hypophyse qui déclenche, au niveau de l'organe, la formation précoce de la folliculine, hormone spécifique du rut. Etant donné que l'urine injectée peut contenir elle-même de la folliculine, même si la femme n'est pas enceinte, il s'ensuit que, pour affirmer la présence de l'hormone antéhypophysaire dans l'urine, nous serons obligé d'avoir recours à des coupes de l'ovaire pour voir les follicules et les corps jaunes qui s'y sont développés.

Technique. — L'urine du matin, prélevée par sondage et filtrée, est légèrement acidifiée en cas de besoin. Elle est injectée par voie sous-cutanée à des souris impubères pesant de 6 à 8 grammes et âgées d'environ trois semaines. Les injections sont faites par MM. Brouha, Hinglais et Simonnet, à la dose de 0,05 à 0,3 centimètre cube et répétées de huit à dix fois pendant trois jours. Ces injections, d'après ces auteurs, sont très bien tolérées par les animaux. Ils sont sacrifiés au cinquième jour, cent heures après la première injection.

Aschheim et Zondek, Bourg utilisent cinq femelles, car on doit, d'après eux, compter sur une mortalité expérimentale de 15 pour cent et il peut arriver que, dans une même série de cinq animaux, deux ou trois meurent. D'autre part, il se produit que sur cinq animaux injectés, deux seulement réagissent de façon positive, les autres étant moins sensibles (il existe des différences individuelles).

Il est donc indispensable d'avoir une série d'animaux

injectés d'une même urine pour donner aux résultats de la réaction le maximum de garantie. Ils injectent 1, 2 à 2,4 cm³ d'urine à analyser, divisée en six injections, répartie en 48 heures. Chaque animal reçoit six fois de doses progressivement croissantes, variant de 0,2 à 0,4 cm³ par injection. On tue les animaux le cinquième jour, cent heures après la première injection. Il arrive qu'on puisse observer un résultat positif déjà après soixante à soixante-douze heures.

La réaction positive se caractérise par la présence au niveau de l'ovaire de points hémorragiques d'un rouge violacé, dus à des hémorragies intra-folliculaires et de taches jaunâtres dues à la formation de corps jaunes au niveau des follicules préalablement distendus, mais non rompus.

D'autres auteurs, en plus de Zondek et Aschheim, ont utilisé la réaction que ces derniers ont découverte pour établir biologiquement la grossesse.

Zondek et Aschheim se sont assurés que dans 98 0/0 de cas, le diagnostic biologique macroscopique, éventuellement basé sur l'examen histologique des ovaires, est confirmé par l'observation clinique.

MM. Brouha Hinglais et Simonnet ont répété ces expériences et constaté leur exactitude. D'après eux l'emploi régulier de ce test a montré que sa réalisation offre des difficultés et que son interprétation n'est pas toujours univoque. Seules peuvent être considérées comme réponses définitives, sûres, la constatation à l'œil nu des points hémorragiques sur les coupes macroscopiques. Cependant, si on se contente, pour des raisons de commodité ou de rapidité de la seule inspection macroscopique, le pourcentage de diagnostic s'abaisse et au lieu de 98 0/0

ces derniers auteurs ne trouvent que 60 0/0 des résultats positifs, exacts.

Par conséquent, la seule lecture macroscopique de la réaction peut être la cause d'erreurs. Cela s'explique facilement par le fait que si dans la plupart des cas les follicules hémorragiques, dont le nombre de 1 à plus de 10 par ovaire, s'aperçoivent habituellement à l'œil nu, il y en a d'autres, où la non constatation d'un seul de ces éléments, fut-il absolument unique, situé profondément à l'intérieur du parenchyme, aboutira à une fausse interprétation de la réaction.

L'examen histologique sera donc dans ces cas d'une grande utilité. Il permet de réduire le pourcentage d'erreurs.

Sur un nombre de 1.007 urines examinées, il restait 2 0/0 d'erreurs à envisager. Parmi celles-ci, il faut différencier celles qui sont dues à des résultats négatifs dans des cas de grossesse confirmée. Elles s'élevaient à 8 sur 459 examens. De ces 8 cas, 4 proviennent des femmes, dont les urines ont été prélevées quelques jours seulement (3 à 8 jours) après les règles absentes. D'autre part, 4 fois sur 548 des urines n'appartenant pas à des femmes enceintes, ont donné une réaction positive ; il s'agissait alors deux fois de cancers génitaux, qui seuls en pratique prêtent à la confusion au point de vue de diagnostic. (Bourg).

Des chiffres à peu près semblables ont été obtenus par d'autres auteurs. Leurs résultats admettent de 1,5 à 5 0/0 d'erreurs avec une moyenne de 1,7 0/0 sur un total de 1.820 cas. Erhardt, Kraul, Bruhl, Reeb, Figurnoff.)

La réaction de Zondek, étant donné son exactitude presque parfaite, d'après les résultats et recherches pu-

bliés, a pu être utilisée en clinique. « Elle s'est montrée
« d'une aide remarquable pour le diagnostic de la gros-
« sesse extra-utérine avant la rupture ou immédiatement
« après, pour celui des myomes ou des tumeurs
« annexielles parfois très difficile à apprécier de la gros-
« sesse, pour celui du môle et aussi pour le diagnostic
« de la grossesse au début, quelquefois délicat ». (Bourg.)

Bourg, en collaboration avec Lahaye, ont confirmé la valeur de cette réaction chez la femme normale où elle est négative, quelle que soit la période du cycle menstruel où l'on pratique l'examen, ainsi que chez les malades porteuses de cancer ovarien avec métastases péritonéales, de fibromes, de cancer du col, de kyste ovarien, où de même elle s'est toujours montrée négative.

Bien que le procédé de Zondek et Aschheim nous a donné la clé du problème il n'en reste pas moins avéré qu'il présente des graves inconvénients d'ordre pratique.

D'abord l'extrême limite dans le choix des animaux. On choisit des souris femelles âgées de trois semaines et pesant de 6 à 8 grammes. La puberté se fait d'habitude chez la souris de 6 à 8 semaines et pour un poids de 12 à 14 grammes, mais cependant on ne peut dépasser le poids de 8 grammes, parce qu'il arrive que l'on rencontre une maturation normale, une puberté plus précoce que d'habitude et ceci chez des animaux pesant de 8,5 à 9 grammes. C'est une cause d'erreur sérieuse du fait de la formation de corps jaune consécutive à la ponte ovulaire normale.

Au-dessous de 6 grammes par contre, les jeunes souris supportent très mal les injections et il est probable que le degré de moindre développement de leurs ovaires les rendrait comparativement moins sensibles à la substance active contenue dans l'urine gravidé.

Ensuite l'examen histologique des coupes dans les cas, où les formations folliculaires ne peuvent être facilement reconnues, est un inconvénient sérieux, parce que peu rapide et parfois impossible.

Pour éviter ces difficultés MM. Brouha, Hinglais et Simonnet ont eu une heureuse idée de rechercher si l'emploi du réactif animal de sexe mâle ne serait pas plus satisfaisant.

B. — *Diagnostic de la grossesse par injection d'urine gravide au souriceau mâle.*

MM. Brouha, Hinglais et Simonnet injectent de l'urine de femme enceinte non plus à une petite souris femelle, mais à un petit souriceau mâle impubère pesant 7 à 10 grammes. Ces injections sont pratiquées par voie sous-cutanée pendant 6 à 10 jours à la dose de 0,10 à 0,4 cm³ par jour.

Après avoir sacrifié l'animal 24 heures après la dernière injection, ils constatent un développement de tout le tractus génital, surtout marqué au niveau des vésicules seminales. Chez le souriceau mâle impubère, les glandes vésiculaires étant à peine visibles, elles atteignent après le traitement, un volume voisin de celui que l'on observe chez le mâle adulte et sont gorgées d'une sécrétion liquide et blanchâtre. Dans la plupart des cas le poids des testicules augmente également, mais de façon moins marquée. L'augmentation pondérale des vésicules séminales est de 30 à 65 milligrammes au lieu de 2 à 5 milligrammes comme normalement. L'augmentation volumétrique est encore plus apparente et l'interprétation macroscopique de la réaction devient facile, nette et précise.

Ici comme chez la femelle, l'action directe du prin-

Adams.

cipe antéhypophysaire agit essentiellement sur l'organe sexuel noble. C'est la sécrétion secondaire d'une substance testiculaire qui provoque le développement des glandes accessoires. La folliculine contenue dans l'urine agit directement sur le tractus génital de la souris femelle et son existence chez des femmes non enceintes peut être une cause d'erreur. Cette cause d'erreur n'existe pas, lorsqu'on utilise le souriceau mâle, puisque la substance issue de l'ovaire, c'est-à-dire la folliculine, est différente de celle, sécrétée par le testicule et n'agit pas sur le tractus génital mâle.

C'est un détail, d'importance capitale, qui montre que l'effet que nous observons peut donc être entièrement attribué à l'action du principe antéhypophysaire. L'injection d'urine chez un souriceau mâle provoque le développement des vésicules seminales pendant toute la durée de la grossesse du début de la gestation jusqu'au troisième jour environ après l'accouchement.

Technique. — L'urine doit être recueillie aseptiquement ou filtrée sur bougie après légère acidification. On pratique une injection par jour de 0,3 à 0,4 cc. pendant 10 jours. On sacrifie l'animal le dernier jour. A l'ouverture de la cavité abdominale, on récline la vessie. Les vésicules seminales qu'on aperçoit, sont coupées aux ciseaux fins et on les fait peser sur une balance sensible au dixième de milligramme. En pratique, l'examen macroscopique suffit toujours, tant par la constatation du développement en volume, que par l'aspect blanchâtre et turgescents très caractéristique des vésicules (Hinglais).

Au cours de recherches faites à la clinique Tarnier, et publiées en mars 1930, MM. Brouha, Hinglais et Simonnet ont appliqué systématiquement le test suivant au diagnostic de la grossesse.

Voici les résultats que cette technique leur a donné.

1° Cas, où la grossesse était cliniquement certaine
92 essais, 92 réponses positives. Soit 100 pour 100 de
résultats exacts ;

2° Cas, où l'absence de grossesse était cliniquement
certaine (femmes normales, aménorrhées, fibromes,
kystes) 30 essais, 30 réponses négatives. Soit 100 pour 100
de résultats exacts ;

3° Cas, où le diagnostic clinique était douteux ou
impossible : 14 réponses positives, 6 réponses négatives ;
toutes confirmées par l'observation clinique ultérieure,
soit 100 pour 100 de résultats exacts.

Dans quatre essais, il n'a pas été possible d'établir
le diagnostic, l'urine étant toxique pour les animaux. On
peut obtenir des résultats analogues, en remplaçant
l'urine gravidique par le sérum sanguin.

M. le Professeur Brindeau publie le 6 janvier 1930,
trois observations qui montrent l'importance de ces recher-
ches Dans le premier cas, il s'agissait d'un hématosalpinx,
pour lequel on hésitait entre une salpingite et une gros-
sesse extra-utérine. La seconde observation avait trait à
une femme atteinte de kyste dermoïde compliqué de gros-
sesse très jeune. Chez la troisième malade, il s'agissait
d'une femme de 38 ans, présentant une énorme tumeur
abdominale. Le diagnostic de fibrome s'imposait, mais la
malade avait un retard de règles de trois semaines. Dans
ces trois observations, la réaction était très nette, confirmée
par l'évolution ultérieure.

D'après la dernière statistique publiée en janvier
1931, M. Hinglais avec MM. Brouha et Simonnet ont fait
plus de 300 examens d'urine, provenant des femmes

enceintes ou non enceintes, des cas normaux ou pathologiques. Le simple examen macroscopique de vésicules seminales leur a permis de poser un diagnostic exact dans 100 pour 100 des cas.

Dans deux cas, ils ont pu poser le diagnostic dès le huitième jour du retard des règles. La réaction étant négative dans trois cas de kystes dermoïdes, non accompagnées de grossesse. Chez une malade atteinte de cancer, ils l'ont trouvée négative (4 cas seulement). Fibromes, toujours négative, fibrome compliqué de grossesse, la réaction se montrait toujours positive. Les auteurs ont pratiqué cette réaction dans les cas les plus variés, qu'ils ont pu trouver : appendicite chronique, hydro-hématosalpinx-ménopause, période menstruelle au début, au milieu, à la fin, rétroversion utérine, aménorrhées diverses (15 cas). Dans aucun de ces cas, la méthode n'était en défaut. (Hinglais.)

Les expériences de Bourg, ont bien confirmé l'avantage, qu'on peut tirer de l'emploi du réactif de l'animal du sexe mâle. Il applique la réaction dite de Zondek, pour le diagnostic biologique de la grossesse non pas à la souris, mais au rat impubère mâle et femelle. Il prend deux animaux d'une même niche âgés de un mois environ et pesant 20 à 28 grammes (la puberté chez le rat est beaucoup plus tardive, 2 mois 1/2 à 3 mois en moyenne). Les deux animaux sont de sexe différent.

Voilà ce qu'il constate : Lorsque la femelle ne réagit pas, aucune réaction n'est observée, de même chez le mâle au niveau de ses vésicules seminales et la prostate; ces organes présentent le même aspect que chez l'animal témoin de même âge ; en outre le tractus génital présente un aspect infantile.

Quand les saillies jaunâtres caractéristiques de la présence du corps jaune existent au niveau de l'ovaire, on trouve également le tractus génital en état d'œstrus ; fait des plus intéressants, le mâle réagit toujours.

Dans le cas où la réaction chez la femelle se montrant négative est nettement positive, chez le mâle, on répète l'expérience avec la même urine sur d'autres animaux femelles : on constate alors que le phénomène habituel de puberté se produise

Il résulte de ces données, que le mâle est un test de réaction beaucoup plus sûr et sensible que la femelle.

Tout récemment, Mlle A. Brouha, dans une note présentée par A. Mayer à l'Académie de Médecine, a fait savoir un fait nouveau de plus grand intérêt dans la question du diagnostic biologique de la grossesse.

Cherchant un animal réactif qui aurait présenté la même sécurité et permis d'obtenir des résultats plus rapides, elle expérimente sur des lapines vierges d'un kilogramme et injecte de l'urine par la voie intra-veineuse. Par ce procédé elle amène la formation sur le jeune ovaire translucide, de taches rosées, aisément visibles à l'œil nu, qui deviennent de plus en plus saillantes, ne tardant pas à prendre une teinte rouge, puis bleu violet sombre. L'examen histologique montre qu'il s'agit de follicules hémorragiques. Le moment précis de l'apparition est très précoce et dans une de ces expériences elle l'a noté dès la quinzième heure après l'injection. En général, la réponse est donnée dans le délai de 48 heures au maximum.

Cette réaction s'est montrée régulièrement constante dans tous les cas de grossesse examinés. D'autre part l'urine de femme normale, de femme en période menstruelle, de

femme atteinte de cancer, du col utérin et des diverses affections gynécologiques est absolument inactive.

Hinglais reprend ces recherches nouvelles et obtient par cette méthode deux résultats exacts, l'un avec urine de femme enceinte, l'autre avec l'urine de femme non enceinte.

Les recherches sont entreprises, c'est à l'avenir le plus proche que nous réservons le droit de se prononcer d'une façon définitive sur la réaction de Mlle A. Brouha.

OBSERVATIONS

(Les observations qui suivent sont toutes inédites et dues à l'obligeance de M. Hinglais, chef de laboratoire de la clinique Tarnier).

OBSERVATION I

Mme B... (Prof. Lequeux).

Au cours d'une opération pour ligamentopexie, l'utérus découvert présente absolument l'aspect d'un utérus gravide au début. On achève l'opération. M. Hinglais pratique un diagnostic biologique qui est négatif. L'évolution des faits confirme le diagnostic.

OBSERVATION II

Mme S... (Prof. Brindeau).

La malade consulte pour hémorragies et pertes continues. A l'examen, utérus petit, une grosse masse à gauche irrégulière, peu douloureuse, paraissant nettement indépendante de l'utérus. On songe à la possibilité de kyste dermoïde. Un peu plus tard, on envisage l'éventualité de grossesse extra-utérine. M. Hinglais trouve un diagnostic biologique négatif. La malade étant opérée, on trouve une salpingite intéressant l'annexe gauche. L'annexe droite saine, pas de grossesse.

OBSERVATION III

Mme Bon... (Prof. Brindeau).

La malade consulte pour pertes de sang et douleurs brutales, fin mars. Vue le 18 avril, elle ne semble pas enceinte. Revue le 28 avril, les pertes de sang ayant continué (sang noir sans caillots), violentes crises douloureuses, utérus très peu mobile en rétroversion. Malade cliniquement non enceinte. M. Hinglais trouve un diagnostic biologique positif. Le 19 mai, la malade entre dans le service. Un examen sous anesthésie permet de considérer comme presque certaine l'existence de grossesse extra-utérine. La malade est opérée le 22 mai. On trouve une grossesse extra-utérine.

OBSERVATION IV

Mme G... (Prof. agr. Vaudescal).

Dernières règles datant du 3 au 7 juillet. Consulte en octobre. On trouve un utérus fibromateux. Devant la difficulté du diagnostic clinique, on fait pratiquer par M. Hinglais un diagnostic biologique qui est positif. Ce diagnostic est ultérieurement confirmé.

OBSERVATION V

Mme P... Marthe.

La malade consulte en février pour douleurs abdominales. Aucun diagnostic n'est posé à ce moment. En mars, les douleurs ayant continué avec vomissements, la malade consulte de nouveau. On pose le diagnostic de grossesse au début. On trouve une masse douloureuse, anormale dans le cul de sac latéral gauche. La malade est légèrement fébrile. Elle reçoit quelques injections de Propidon. On fait pratiquer un diagnostic biologique de la grossesse. Ce diagnostic étant trouvé positif, on rappelle la malade et après un nouvel examen, elle est opérée. Il s'agissait d'une grossesse extra-utérine.

OBSERVATION VI

Mme Por... (Docteur Baillis).

Cette malade présente un arrêt de règles avec augmentation progressive du volume de l'abdomen. On pense à une grossesse. Cependant certains caractères rendent ce diagnostic douteux. Une réaction de MM. Brouha, Hinglais et Simonnet, pratiquée par M. Hinglais, est négative. A l'opération, le Docteur B... trouve un gros kyste de l'ovaire mucoïde, uniloculaire et un peu adhérent. Pas de grossesse.

OBSERVATION VII

Mme M... (Docteur Baillis).

Présente en septembre 1930 tous les signes de grossesse extra-utérine. On songe à l'intervention, mais avant on demande à M. Hinglais un diagnostic biologique. La réaction est négative. Devant ces résultats on n'intervient pas. Peu à peu, les signes de salpingite se précisent. Douze jours après avoir reçu le résultat biologique, un pyo-salpinx s'évacue par le col. La malade est rapidement guérie par le traitement diathermique.

CONCLUSIONS

1) A l'état actuel de nos connaissances le diagnostic biologique de la grossesse est possible.

2) Les recherches modernes concernant les hormones sexuelles spécifiques (folliculine, hormone du corps jaune, hormone du lobe antérieur de l'hypophyse) ont montré que seule la présence de l'hormone antéhypophysaire dans les urines de femme gravide peut être utilisée comme test certain de diagnostic précoce de la grossesse.

3) La réaction, dite de Zondek (injection de l'urine gravide à la souris femelle impubère, est sûre et vérifiée cliniquement dans ses résultats, mais présente quelques difficultés d'ordre pratique.

4) La réaction de Brouha, Hinglais et Simonnet (injection d'urine gravide au souriceau mâle) a l'avantage sur celle de Zondek de ne pas être sujette aux interprétations douteuses. Ses résultats sont sûrs et constants.

Vu : *Le Président de Thèse,*
BRINDEAU.

..

Vu : *Le Doyen,*
V. BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

ABDERHALDEN. — *Les ferments de défense de l'organisme animal*. (Trad. Ecalle), Doin 1914.

ACHAIME. — *Annales de l'Institut Pasteur*. Octobre 1931 et C. R. Soc. Biol., mars 1911.

ALLEN ET DOISY. — *American Journal of Physiology*. Août 1924, p. 577.

ASCHEIM ET B. ZONDEK. — *Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn*. Klin Wochensch 1927, 1, 8, 9.

ATHIAS. — *Archives Intern. de Physiol.* Décembre 1921, p. 296.

C.-W. BELLERBY. — *The physiological properties of anterior lobe pituitary extraction relation of the ovary*. Journal of physiol., 1929, p. 69.

BOTSCHKAREFF. — *Ueber das Hormone des Hypophysens Vorderlappens*. — Klin, Wochensch, 37 ; p. 1718.

A. BRINDEAU. — *Bulletin de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*. 6 janvier 1930.

BAR ET ECALLE. — *Association de Gyn. et Obstetr. de langue franç.* 1^{er} Congrès, Bruxelles, 1919.

BROUHA, HINGLAIS ET SIMONNET. — *Bull. Ac. de Médecine*, t. CIII, n° 4.

BROUHA, HINGLAIS ET SIMONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, p. 1384, t. XCLX.

- BROUHA ET SIMONNET. — *C. R. As. Sc.* 1929, p. 1446, t. CXXXIV.
- BROUHA, HINGLAIS ET SIMONNET. — *Paris Médical*, 8 mars 1930.
- BROUHA ET SIMONNET. — *Le système hypophyso-génital. Régulation endocrinienne du fonctionnement des glandes génitales.* Annales de Médecine, mars 1931.
- Mlle A. BROUHA. — *C. R. biologie*, 7 janvier 1931.
- B. BOURG. — *Arch. Internat. de Médecine Expér.* Septembre 1930.
- CALMETTE. — *C. R. As. Sc.*, 1902, p. 1446, t. CXXXIV.
- COURRIER, — *Action de l'injection de liquide folliculaire.*
C. R. de la Soc. de Biol., 14 mars 1924, p. 808.
- ENGEL, HORN ET WINTZ. — *Münch. Med. Wochenschr.*
N° 15, 1906.
- FLEUX ET MAURIAC. — *Contribution à l'étude du diagnostic biologique de la grossesse.* Gazette hebdomadaire de la Soc. méd. de Bordeaux, 1919, XL, 326-329.
- H. HINGLAIS. — *Le diagnostic biologique de la grossesse.*
Leçon du jeudi soir de la Clinique Tarnier. Février 1930. Vigot, édit.
- KAMITZER ET JOSEPH. — *Zur biologischen diagnose der schwangerschaft.* Presse Méd., 23 nov. 1921.
- H. KALLAS. — *Sur le passage des substances hypophysaires pendant la parabiose.* *C. R. Soc. Biol.* 1929, CII, p. 280-282.
- LEO LOEB ET KUNTZ. — *The effect of the follicular extract of the sex organs.* Réf. in *Americ. Journ. of Physiology* 1928, LXXXIV, p. 283.

A. LOESER. — *Die Wirkung von hypophysen-vorderlappens auf dem Ovarium*. Arch, f. exp. Pathol. u. Pharm. 1930, CXLVIII.

LOEWE. — *Deutsche Med. Wochenschr.* 2 avril 1926, p. 559.

J. NEUMAN. — *Biochem. Zeitschr.* Vol. L., 7 mai 1913.

F. RATHERY ET P. MILLARET. — *Hypophyse en 1930*. Paris Médical 1930.

ZAMPA. — *La Clinica obstetrica*. Octobre 1925, fasc. 10.

ZONDEK. — *Ueber die Hormone des Hypophysens vorderlappens*. Klin Wochenschr., 1930, n° 6, p. 245-248.

ZONDEK ET ASCHHEIM. — *Kl. Wochenschr.* N° 1, 1928.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I. — Anciennes recherches	13
CHAPITRE II. — Considérations Générales sur les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et de l'ovaire	27
CHAPITRE III. — Recherches modernes	39
OBSERVATIONS.....	50
CONCLUSIONS	52

